

RUNX2 与骨代谢的调控

李彬 张柳

中图分类号: R580 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)01-0063-05

摘要: 目前对于骨质疏松的治疗方法包括抑制骨吸收防止骨量丢失或促进骨形成使骨量增加。RUNX2 作为 Runt 相关基因家族成员之一,在骨代谢调控和骨形成方面起着重要的作用。RUNX2 蛋白参与了多种信号转导途径,细胞外基质、骨形态发生蛋白、成纤维细胞生长因子、力学刺激、甲状旁腺激素、血管内皮生长因子等信号途径均对 RUNX2 的活性有一定的影响,所以 RUNX2 可通过与骨代谢相关的多种细胞因子相互作用而调控成骨细胞和破骨细胞的分化及活性,从而为骨质疏松的治疗提供了新的靶点。

关键词: RUNX2; 骨质疏松; 骨代谢; 成骨细胞; 破骨细胞

RUNX2 and bone metabolism regulation LI Bin, ZHANG Liu. Department of Orthopedic Surgery, North China Coal Medical College, Hebei Tangshan 063000, China

Abstract: Treatments of osteoporosis include inhibiting bone resorption and increasing bone formation. As a member of the runt-related transcription factors, RUNX2 plays an important role in bone metabolism regulation and bone information. RUNX2 participated in many signal transduction pathway, among which Extracellular Matrix (ECM), Bone Morphogenic Protein (BMP), Fibroblast Growth Factor-2 (FGF2), Mechanical loading, Parathyroid hormone (PTH), vascular endothelial growth factor (VEGF), all have some effect on its activity, so RUNX2 can regulate the differentiation and activity of both osteoblast and osteoclast through the interaction with some factors related to bone metabolism, and provide a new therapeutic target for osteoporosis.

Key words: RUNX2; Osteoporosis; Bone metabolism; Osteoblast; Osteoclast

在骨发育完全之后,骨吸收和骨形成的动态平衡调节骨的正常代谢^[1],当骨吸收超过骨形成时,即导致骨量下降甚至骨微观结构的破坏,从而更易于发生骨折^[2,3]。RUNX2 是 Runt 相关基因(RUNX)家族成员之一,近年来对其研究已取得了一定的进展。RUNX 家族蛋白由 RUNX1、RUNX2 和 RUNX3 组成。RUNX 蛋白在多种细胞谱系中发挥重要作用,RUNX1 参与造血干细胞分化,RUNX3 在胃上皮细胞调控中发挥重要作用,而 RUNX2 在成骨细胞(osteoblast, OB)分化,软骨细胞成熟及骨基质蛋白的产生中发挥重要作用。RUNX2 是成骨分化特异性转录因子,能上调前成骨细胞、软骨细胞中各种矿化相关蛋白基因的转录,使其向成骨细胞方向分化^[4]。所以 RUNX2 在骨代谢调控和骨发育中起到

关键作用,从而对预防和治疗骨质疏松意义重大。

1 RUNX2 的结构和特性

RUNX2 又称为核心结合因子 a1 (core-binding factor a1, CBFA1),属于 Runt 相关基因家族的转录因子。目前已发现该家族 3 个成员,即 RUNX1、RUNX2 和 RUNX3 的共同特点是在分子结构中含有一个 128 个氨基酸组成的高保守序列-runt 结构域^[5]。Runt 结构域为 DNA 结构域,可与广泛表达的转录激活物 CBFβ/PEBP2β 构成异二聚体,在体外能获得更强的 DNA 结合能力;并可特异性识别靶基因上的 PyGPyGGTP (Py 代表嘧啶)。该序列最初发现于在多瘤病毒增强子和鼠白血病病毒增强子中,随后发现也存在于 T 细胞特异性基因,酶和细胞因子及其受体中。研究表明,人的 RUNX2 基因定位于 6p21,最早克隆的 RUNX2 基因为 7 个外显子,编码 513 个氨基酸的蛋白^[6,7],后来又发现了 2 个上游外显子 -1 和 0,并推测可编码不同的 N 端序列。

2 RUNX2与骨代谢的调控

2.1 RUNX2和成骨细胞

RUNX2是间充质干细胞向成骨细胞分化的特异性转录调节因子^[8]。体内RUNX2诱导骨形成观察发现,将Ad-Cbfa1/osf2转导的MSCs移植入BMLB/c小鼠的5mm直径的颅骨缺损处,4周后植入组BALB/c小鼠85%颅骨缺损处骨性闭合,而对照组无骨性闭合^[9]。这个试验也证明了RUNX2在成骨过程中起着重要的作用。

锁骨颅骨发育不全是一种常染色体显色骨病,其发病机制为RUNX2基因的缺失,插入或变异使RUNX2一个等位基因失活^[7,10]。有实验证明RUNX2转染后细胞增殖不受影响,而成骨细胞特异性基因如碱性磷酸酶、骨钙蛋白(osteocalcin, OC)、骨桥素(osteopontin, OPN)等均上调,提示RUNX2对骨髓间充质干细胞具有明显的促成骨效应^[11]。RUNX2能调节多种成骨细胞增殖分化特异性标志物的表达^[12]。体内外实验表明RUNX2是骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)成骨分化和骨发育所必需的关键因子^[13,14]。RUNX2的表达是成骨细胞开始分化的标志,诱导MSCs发育为成骨细胞或软骨细胞,因此它是骨形成过程中最早和最具特异性的标志基因^[15]。在生物进化中高度保守的细胞核内转录因子RUNX2是成骨细胞分化和骨形成过程中的控制基因(master gene),此基因的缺失将导致骨发育不良或终止。相对高表达的RUNX2也可促进新生成骨细胞的分泌和成熟,Ducy等^[16]研究发现,RUNX2基因与成骨细胞特异顺式作用元件(osteoblast-specific cis-acting elements, OSE)结合后,能够激活骨钙蛋白、骨桥素、骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)和I型胶原基因的转录和表达。

2.2 RUNX2和破骨细胞(osteoclast, OC)

Rodan和Martin提出成骨细胞可能参与骨吸收的调节这一重要假说,但成骨细胞与破骨细胞之间相互调节的分子机制尚未阐明。有研究发现RUNX2可以通过诱导NF- κ B配体受体活化子配基(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的表达和抑制骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)的表达,促进破骨细胞的分化^[17]。另有研究证明,由成骨细胞产生的骨保护蛋白和破骨细胞分化因子(osteoclast differentiation factor, ODF)在破骨细胞的形成中发挥重要作用。骨保护蛋白不仅能抑制破骨细胞样细胞(osteoclast-like cells, OCLs)的形成,而且也

能抑制体内、体外的骨吸收,骨保护蛋白基因敲除小鼠由于骨吸收加速而显示严重的骨量减少。体外研究表明,溶解形式的破骨细胞分化因子与巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)能在缺乏成骨细胞系细胞的条件下诱导脾细胞产生破骨细胞样细胞^[18]。破骨细胞分化因子缺失的小鼠由于成骨细胞失去促进破骨细胞形成的能力而表现为严重的骨硬化病并且完全缺失破骨细胞。由溶解形式的破骨细胞分化因子诱导的破骨细胞样细胞形成可通过加入骨保护蛋白而完全被阻断。

在RUNX2缺失小鼠破骨细胞形成明显延迟,这可能是由于RUNX2基因破坏引起的成骨细胞成熟停止与破骨细胞形成不足相关联,故推测RUNX2在骨保护蛋白和破骨细胞分化因子的调控中发挥作用,因为二者都是由成骨细胞系细胞合成。有研究证明RUNX2可能通过调节破骨细胞分化因子表达参与破骨细胞形成^[18]。对RUNX2缺失小鼠骨骼细胞的形态学研究中证实RUNX2缺失可阻止正常破骨细胞形成和相关的功能。通过对人骨保护蛋白启动子序列克隆和分析,发现12个公认的RUNX2结合元件成骨细胞特异顺式作用元件2存在,表明RUNX2可以调节骨保护蛋白的表达。由此可见,RUNX2可能调节骨保护蛋白的表达,进而参与骨形成和骨吸收。

2.3 RUNX2和基质蛋白

骨细胞外基质蛋白(extracellular matrix protein, ECMP)对骨骼的形成十分重要,RUNX2除调节成骨细胞分化外,还调节已分化的成骨细胞的功能和骨细胞外基质蛋白的基因表达,从而控制出生后骨骼形成和发育的过程。

骨钙蛋白是细胞外基质蛋白中含量最丰富的一种,也是迄今被证明的惟一仅由成骨细胞产生的细胞外基质蛋白,被认为是成骨细胞分化和成熟的标志。在骨钙蛋白基因(osteocalcin gene, OG)启动子-147 bp和-34 bp区域之间有2个成骨细胞特异顺式作用元件(osteoblast-specific cis-acting elements; OSEs):成骨细胞特异顺式作用元件1和成骨细胞特异顺式作用元件2,其中成骨细胞特异顺式作用元件2可与成骨细胞及前体细胞核提取物中的RUNX2特异性结合,结合的多聚体可以明显增加骨钙蛋白基因2启动子的活性。Kem等^[19]通过电泳迁移率变动分析及利用抗RUNX2抗体进行的supershift实验证实RUNX2能结合与成骨细胞特异

顺式作用元件 2 位点上,并指出 RUNX2 是一种成骨细胞特异性表达 2 种 I 型胶原基因的正性调节剂。许多体外研究表明,RUNX2 能上调 I 型胶原、骨桥蛋白、骨涎蛋白、骨钙蛋白和纤连蛋白等骨基质蛋白的表达。由于骨桥蛋白和骨涎蛋白是由不成熟的成骨细胞表达,而骨钙蛋白是由成熟的成骨细胞表达,因此在以不成熟的成骨细胞占优势的 RUNX2 转基因小鼠中,前两者表达量增加,而后者表达量减少^[20,21]。

2.4 RUNX2 与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)

颅缝骨结合综合征的发病机制与 FGF 信号通路有关^[22-24],主要是由于编码 FGF 受体(FGFR)1、2、3 的基因发生变异。在小鼠实验中,FGFR 的替代基因拥有活性的变异体可以上调 RUNX2 的表达和导致颅缝过早闭合,这也是导致人类颅缝早闭的标志基因^[25]。这些观察表明 FGF 信号途径的变异激活导致在颅缝中的成骨细胞提前分化,RUNX2 是 FGF/FGFR 途径在骨形成中的下游靶点。

FGF-2 是膜内成骨和软骨化成骨的主要调节因子。在成骨细胞中,FGF 激活多种信号通路包括胞外信号调节激酶(ERK)途径和蛋白激酶 C(PKC)途径。FGF2 可以诱导 RUNX2 的表达和激活,而 PKC 在 FGF 介导的诱导 RUNX2 的转录中也起到了作用^[26]。而且,FGF 刺激 RUNX 的转录活性和降钙素 ERK 依赖的转录,这被认为是成骨样细胞的 RUNX2 的靶基因^[27]。FGF2 刺激 RUNX2 的磷酸化,而阻断 ERK 通路可以抑制 RUNX2 的磷酸化^[28]。有研究证实羧基末端 270 个氨基酸组成的 RUNX2 的 PST 区域参与 MEK 和 FGF2 刺激降钙素转录的过程,FGF 介导 RUNX2 磷酸化的位置也位于 RUNX2 蛋白的 PST 区域。

2.5 RUNX2 和甲状旁腺激素(PTH)

近年来已有研究发现,PTH 相关蛋白能有效地促进骨骼合成^[29]。PTH 是骨组织代谢的一个调节因子,可精细调节骨骼的合成和分解代谢,对成骨细胞和破骨细胞分化、成熟及凋亡均发挥重要作用^[30]。有研究证明,PTH 可增加老年大鼠骨量可能与其强烈刺激骨髓微环境中成骨活性基因表达,同时调整破骨细胞分化和功能成熟状态有关^[31]。而且 Wang 等^[32]研究发现,持续给予 PTH 抑制了成骨细胞分化,而间断应用 PTH 促进成骨细胞分化,ALP 活性增高,矿化小结增多。有文章报道在成骨细胞中促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径能激活

PTH^[33]。这种激活的过程与促进成骨细胞增殖有关^[33,34]。蛋白激酶 A(PKA)与许多由 PTH 诱导的基因表达变化有关。一个特定的 PKA 所在的激活区在体外被 PKA 磷酸化,这一磷酸化的过程可以促进 PTH 激活 RUNX2 的转录。所以 PTH 可以通过 PKA 调节 RUNX2 的活性。

但也有研究证实如果 RUNX2 在分化的成骨细胞中过度表达会抑制 PTH 在体内的合成代谢,这可能是由于在 RUNX2 过度表达的条件下成骨细胞降低了对 PTH 的敏感度和成骨细胞分化程度下降的原因^[35]。

2.6 RUNX2 与转化生长因子(α TGF- β)

转化生长因子(α TGF- β)是一种多功能的细胞生长和分化调节因子。TGF- β 1 是 TGF- β 家族的成员之一,可以促进多种免疫细胞的自分泌或旁分泌和刺激成骨细胞的增殖^[36],也可以刺激骨基质蛋白的合成和阻断其降解。TGF- β 不仅对成骨细胞有调节作用而且也能影响破骨细胞的活性,抑制骨吸收。骨形成蛋白(BMPs)是对于骨细胞分化有重要作用的 TGF- β 的超家族成员之一,是具有异位成骨能力的生长因子,能在体内、外诱导骨髓基质细胞转化为成骨细胞,使高分化的骨细胞群体数量保持稳定。

生化学分析已经表明,作为 TGF- β 超家族信号传导途径的组成部分,RUNX 家族转录因子也接受 TGF- β 传导途径的调节。TGF- β /BMP 激活的 Smads 影响各种转录因子这也包括 RUNX2 的活性及其对靶基因转录的刺激作用^[37-39]。新近研究发现,BMP2/TGF β -Smads 复合物通过识别 RUNX2 基因羧基端 SMID/NMITS 区域,包括 Smad 结合区域(Smad interacting domain, SMID)和核基质转导信号结合位点(nuclear matrix targeting signal, NMITS)起作用,该片段缺失将导致骨形成完全消失^[40]。此外,Young 等^[41]发现 SWI/SNF 复合物(一种介导染色质重组关键的 ATP 依赖的复合物)参与 BMP-2 诱导的成骨细胞分化过程,可引起 ALP 的水平显著升高。还有研究发现突变的 SWI/SNF 复合物可引起成骨细胞分化晚期成骨相关基因的表达下调,但对 RUNX2 基因的转录没有影响,这表明在成骨细胞分化早期 RUNX2 基因的转录并不依赖于 SWI/SNF 复合物介导的染色质重组。所以 RUNX2 和 BMP 信号协同作用促进成骨细胞基因的表达,可能的原因 RUNX2 和 R-Smads 直接作用调节 R-Smads 或 RUNX2 的转录活性,或者调控 BMP 受体的活性,而且 BMP 的功能在某种程度上不能简单地用上调 RUNX2 解释,它可能具有更

为复杂的调控机制^[42]。此外 BMP2 可以瞬时上调肌母细胞 C₂C₁₂ 的 RUNX2 表达,而 BMP7 能先诱导 RUNX2 的表达,然后出现骨钙素、骨桥素的表达^[43]。

2.7 RUNX2 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

血管内皮生长因子是近年来发现的一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,对胚胎发育及切口修复等生理功能有重要意义。人至少有 4 种 VEGF,分别为:VEGF₁₂₁,VEGF₁₆₅,VEGF₁₈₉,VEGF₂₀₆。近年来研究表明,血管内皮生长因子对中胚层细胞分化有作用,可以使骨髓基质干细胞向成骨分化。Chisato 等^[44]研究发现,外源性 RUNX2 在促使软骨细胞向肥大细胞分化的同时还能刺激肥大细胞表达血管内皮细胞生长因子(VEGF),诱导血管侵入,促进软骨内化骨。

2.8 RUNX2 与力学信号转导

力学刺激在调节骨发育及出生后增加骨密度和强度方面起重要的作用。它能增多骨钙素、成骨细胞骨桥蛋白和 I/III 型胶原 mRNA 的表达。有报道称 MAPK 信号通路是力学信号传导的重要途径,它能使力学信号转变成生物学信号。Palermo 等^[45,46]研究结果显示,在人和大鼠骨髓间充质细胞中力学信号即能激活 ERK 同时又能使 RUNX2 磷酸化。以上结果表明力学信号通过 MAPK 使 RUNX2 磷酸化,实现对成骨细胞分化的调控。

随着对 RUNX2 研究的深入,我们对骨发育的分子机制有了进一步的了解,但是对一些信号途径如 TGF- β 、FGF 等对 RUNX2 的调节的机制有待于更进一步研究。目前国内对 RUNX2 的研究多在牙齿发育上,而我们更希望通过研究 RUNX2 对骨代谢调控和骨发育的影响,来探讨 RUNX2 在治疗临床骨科疾病如骨质疏松、骨折中的作用。

【参 考 文 献】

[1] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005, 115: 3318-3325.

[2] Robbins JA, Schott AM, Camero P, et al. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 149-154.

[3] Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, et al. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73: 423-432.

[4] Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, et al. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*, 1997, 89: 747-754.

[5] Levanon D, Negréanu V, Bernstein Y, et al. AML1, AML2 and

AML3, the human members of the runt domain gene-family: cDNA structure, expression, and chromosomal localization. *Genomics*, 1994, 23: 425-432.

- [6] Satake M, Nomura S, Yamaguchi-Iwai Y, et al. Expression of the Runt domain-encoding PEBP2 alpha genes in T cells during thymic development. *Mol Cell Biol*, 1995, 15: 1662-1670.
- [7] Mundlos S, Otto F, Mundlos C, et al. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell*, 1997, 89: 773-779.
- [8] 徐道志,詹红生,赵咏芳. 成骨细胞分化与骨骼发育的转录因子 Cbfa1/Runx2. *中医正骨*, 2006, 18: 61-63.
- [9] Zheng H, Guo Z, Ma Q, et al. Cbfa1/osf2 transduced bone marrow stromal cell facilitate bone formation *in vitro* and *in vivo*. *Calcif Tissue Int*, 2004, 7: 194-203.
- [10] Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet*, 1997, 16: 307-310.
- [11] 董世武,应大君,段小军,等. 核心结合因子 a1 对骨髓间充质干细胞成骨细胞标志基因表达的影响. *中国修复重建外科杂志*, 2005, 19: 746-750.
- [12] Stein GS, Lian JB, van Wijnen AJ, et al. Runx2 control of organization, assembly and activity of the regulatory machinery for skeletal gene expression. *Oncogene*, 2004, 23: 4315-4320.
- [13] Okazaki K, Sandell IJ. Extracellular matrix gene regulation. *Clin Orthop*, 2004, 427(Suppl): 123S-128S.
- [14] Saito T, Ogawa M, Hata Y, et al. Acceleration effect of human recombinant bone morphogenetic protein-2 on differentiation of human pulp cells into odontoblasts. *J Endod*, 2004, 30: 205-208.
- [15] Xiang Z, Aubin JE, Inman RD. Molecular and cellular biology of new bone formation: insights into the ankylosis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15: 387-393.
- [16] Ducy P, Starbuck M, Priemel M, et al. A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev*, 1999, 13: 1025-1036.
- [17] Enomoto H, Shiojiri S, Hoshi K, et al. Induction of osteoclast differentiation by Runx2 through receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) and osteoprotegerin regulation and partial rescue of osteoclastogenesis in Runx2^{-/-} mice by RANKL transgene. *J Biol Chem*, 2003, 278: 23971-23977.
- [18] 李丹,范哲,李广生. Runx2 与骨生长发育. *中国地方病学杂志*, 2004, 23: 620-623.
- [19] Kem B, Shen J, Starbuck M, et al. Cbfa1 contributes to the osteoblast-specific expression of type I collagen genes. *J Biol Chem*, 2001, 276: 7101-7107.
- [20] Liu W, Toyosawa S, Furuichi T, et al. Overexpression of cbfa1 multipie fractures. *J Cell Biol*, 2001, 155: 157-166.
- [21] Geoffroy V, Knessel M, Fournier B, et al. High bone resorption in adult aging transgenic mice overexpressing cbfa1/runx2 in cells of the osteoblastic lineage. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 6222-6233.
- [22] Jabs EW, Li X, Scott AF, et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor

- receptor 2. *Nat Genet*, 1994, 8 : 275-279.
- [23] Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nat Genet*, 1995, 11 : 462-464.
- [24] Reardon W, Winter RM, Rutland P, et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet*, 1994, 8 : 98-103.
- [25] Zhou YX, Xu X, Chen L, et al. A Pro250Arg substitution in mouse Fgfr1 causes increased expression of Cbfa1 and premature fusion of calvarial sutures. *Hum Mol Genet*, 2000, 9 : 2001-2008.
- [26] Kim, HJ, Kim, JH, Bae, SC, et al. The protein kinase C pathway plays a central role in the fibroblast growth factor-stimulated expression and transactivation activity of Runx2. *J Biol Chem*, 2003, 278 : 319-326.
- [27] Xiao G, Jiang D, Thomas P, et al. MAPK pathways activate and phosphorylate the osteoblast-specific transcription factor, Cbfa1. *J Biol Chem*, 2000, 275 : 4453-4459.
- [28] Xiao G, Jiang D, Gopalakrishnan R, et al. Fibroblast growth factor 2 induction of the osteocalcin gene requires MAPK activity and phosphorylation of the osteoblast transcription factor, Cbfa1/Runx2. *J Biol Chem*, 2002, 277 : 36181-36187.
- [29] Xu J, Rong HQ, Ji H, et al. Effect of human parathyroid hormone related protein (PTHrP1-34) on osteoporosis of ovariectomized rats. *Chin J Public Health*, 2006, 22 : 199-200.
- [30] 隋立, 张凯, 王毅, 等. 持续给予 hPTH1-34 对体外成骨细胞增殖与分化的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13 : 553-555.
- [31] 丰盛梅, 高建军, 金慰芳. PTH 作用于老年大鼠骨髓细胞骨代谢相关基因表达的实验方法. *复旦学报*, 2005, 32 : 219-221.
- [32] Wang YH, Liu YL, Kathy Buhl, et al. Comparison of the action of transient and continuous PTH on primary osteoblast cultures expressing differentiation stage-specific GFP. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 : 5-14.
- [33] Swarthout JT, Doggett TA, Lemker JL, et al. Stimulation of extracellular signal-regulated kinases and proliferation in rat osteoblastic cells by parathyroid hormone is protein kinase C-dependent. *J Biol Chem*, 2001, 276 : 7586-7592.
- [34] Cole JA. Parathyroid hormone activates mitogen-activated protein kinase in opossum kidney cells. *Endocrinology*, 1999, 140 : 5771-5779.
- [35] Merciris D, Marty C, Collet C, et al. Overexpression of the transcriptional factor Runx2 in osteoblasts abolishes the anabolic effect of parathyroid hormone *in vivo*. *Am J Pathol*, 2007, 170 : 1676-1685.
- [36] Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol*, 1990, 6 : 597-641.
- [37] Hanai J, Chen LF, Kanno T, et al. Interaction and functional cooperation of PEBP2/CBF with Smads. Synergistic induction of the immunoglobulin germline C α promoter. *J Biol Chem*, 1999, 274 : 31577-31582.
- [38] Ito Y. Oncogenic potential of the RUNX gene family : ' overview '. *Oncogene*, 2004, 23 : 4198-4208.
- [39] Miyazono K, Maeda S, Imamura T. Coordinate regulation of cell growth and differentiation by TGF-beta superfamily and Runx proteins. *Oncogene* 2004, 23 : 4232-4237.
- [40] 李雅琳, 肖洲生. Runx2 基因调控及其异构体的最新研究进展. *中国药理学通报*, 2006, 22 : 1153-1157.
- [41] Young DW, Pratap J, Javed A, et al. SWI/SNF chromatin remodeling complex is obligatory for BMP2-induced, Runx2-dependent skeletal gene expression that controls osteoblast differentiation. *J Cell Biochem*, 2005, 94 : 720-730.
- [42] 马慧, 赵红斌. Runx2 蛋白与成骨细胞分化信号. *医学综述*, 2007, 13 : 1959-1961.
- [43] 李建明, 张丽萍, 初同伟. Cbfa1 在强直性脊柱炎活动期的表达及意义. *重庆医学*, 2008, 37 : 137-138.
- [44] Ueta C, Iwamoto M, Kanatani N, et al. Skeletal malformations caused by overexpression of Cbfa1 or its dominant negative form in chondrocytes. *J Cell Biol*, 2001, 153 : 87-100.
- [45] Palermo AT, LaBarge MA, Doyonnas R, et al. Bone marrow contribution to skeletal muscle : A physiological response to stress. *Dev Biol*, 2005, 279 : 336-344.
- [46] Costessia A, Pinesb A, Andreab PD, et al. Extracellular nucleotides activate Runx2 in the osteoblast-like HOBIT cell line : a possible molecular link between mechanical stress and osteoblasts response. *Bone*, 2005, 36 : 418-432.

(收稿日期 : 2008-08-28)